

І.О. Суржиков¹, 
О.В. Бевз^{2*}, 
В.А. Гончарук³, 
О.В. Криванич⁴, 
Н.Ю. Бевз¹, 
В.А. Георгіяниця¹ 

ПЕРСПЕКТИВИ OFF-LABEL ВИКОРИСТАННЯ ПРОПРАНОЛОЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФАНТИЛЬНОЇ ГЕМАНГІОМИ В ДІТЕЙ

Національний фармацевтичний університет¹
вул. Григорія Сковороди, 53, Харків, 61002, Україна
ТОВ «БЕРКАНА+»²

вул. Валерія Петросова, 24, Харків, 61052, Україна
ПП «Інфузія»³

вул. Кобзарська, 108, Черкаси, 18030, Україна
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»⁴

пл. Народна, 3, Ужгород, 88000, Україна

National University of Pharmacy¹

Grigory Skovoroda str., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine

e-mail: farmchem@nuph.edu.ua

BERKANA+ LTD²

Valeriya Petrosova str., 24, Kharkiv, 61052, Ukraine

*e-mail: bevez.helen@gmail.com

PE "Infusion"³

Kobzarska str., 108, Cherkasy, 18030, Ukraine

e-mail: viktoriia.honcharuk@uf.ua

Administration of the state institution of higher education «Uzhhorod National University»⁴

Narodna sq., 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine

e-mail: oleksandr.kryvanych@uzhnu.edu.ua

Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 3. С. 200-210

Cited: Medicni perspektivi. 2025;30(3):200-210

Ключові слова: off-label використання, пропранолол, інфантильна гемангіома, діти, новонароджені, педіатрія, безпека, призначення, законодавство

Key words: off-label use, propranolol, infantile hemangioma, children, neonates, pediatrics, safety, prescription, legislation

Реферат. Перспективи off-label використання пропранололу для лікування інфантильної гемангіоми в дітей. Суржиков І.О., Бевз О.В., Гончарук В.А., Криванич О.В., Бевз Н.Ю., Георгіяниця В.А. Інфантильні гемангіоми є найбільш поширеними доброякісними судинними пухлинами в немовлят, з частотою виявлення у 2-5% новонароджених, у той час, як серед недоношених дітей їх частота досягає 23%. Ці пухлини можуть значно варіювати за розмірами та локалізацією, інколи викликаючи серйозні ускладнення, такі як порушення зору, дихання або кровотечі, що значно погіршують якість життя пацієнтів та можуть призводити до довгострокових наслідків. Препаратом першої лінії для лікування інфантильних гемангіом схвалено пропранолол у формі перорального розчину, що проявляє вазоконстрикторний, антиангіогенний ефекти та сприяє індукції апоптозу ендотеліальних клітин пухлини, що в результаті приводить до значного зменшення розмірів гемангіоми та покращення стану пацієнтів. Попри значну частоту захворювання, стандартизовані лікарські засоби пропранололу для педіатричних пацієнтів в Україні відсутні, що значно ускладнює лікування та змушує лікарів використовувати препарати off-label. Це створює ризики, пов'язані з неправильним дозуванням, варіабельністю концентрації активної речовини та можливими побічними ефектами. Метою дослідження є аналіз наукової літератури щодо ефективності та безпеки пропранололу при лікуванні інфантильних гемангіом, а також обґрунтування необхідності розроблення нових лікарських форм для педіатрії. Для досягнення мети було проаналізовано наукові статті, дані клінічних досліджень та законодавчої бази, зокрема міжнародних настанов та протоколів лікування. У дослідженні використовувалися методи аналізу, систематизації інформації та узагальнення. Результати дослідження свідчать про високу ефективність пропранололу в лікуванні гемангіом. Його терапевтичний ефект пояснюється вазоконстрикторним, антиангіогенним ефектами та індукцією апоптозу ендотеліальних клітин пухлини. За даними клінічних випробувань, стандартна схема терапії передбачає застосування пропранололу в дозі 2-3 мг/кг маси тіла на добу протягом шести місяців, що сприяє зменшенню розмірів пухлин, зниженню можливості ускладнень та покращенню якості життя пацієнтів.

Розроблення нових, стандартизованих фармацевтичних препаратів для дітей з пропранололом дозволить підвищити ефективність лікування та мінімізувати побічні ефекти, що робить це питання актуальним як для клінічної практики, так і для фармацевтичної галузі.

Abstract. Prospects for off-label use of propranolol for the treatment of infantile hemangioma in children. Surzhykov I.O., Bezv O.V., Goncharuk V.A., Kryvanych O.V., Bezv N.Y., Georgiyants V.A. *Infantile hemangiomas are the most common benign vascular tumors in infants, with a detection rate of 2-5% in newborns, while among premature infants their incidence reaches 23%. These tumors can vary greatly in size and location, sometimes causing serious complications such as visual, respiratory or bleeding disorders, which significantly impair the quality of life of patients and can lead to long-term consequences. Propranolol in the form of an oral solution has been approved as a first-line treatment for infantile hemangiomas, it has vasoconstrictor and antiangiogenic effects and promotes the induction of apoptosis of tumor endothelial cells, resulting in a significant reduction in hemangioma size and improvement in patient condition. Despite the high incidence of the disease, there are no standardized propranolol medicines for pediatric patients in Ukraine, which greatly complicates treatment and forces doctors to use off-label drugs. This creates risks associated with improper dosage, variability in the concentration of the active ingredient, and possible side effects. The purpose of the study is to analyze the scientific literature on the efficacy and safety of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas, as well as to justify the need to develop new dosage forms for pediatrics. To achieve this goal, we analyzed scientific articles, clinical trial data, and the legislative framework, including international guidelines and treatment protocols. The study used methods of analysis, information systematization and generalization. The results of the study show that propranolol is highly effective in the treatment of hemangiomas. Its therapeutic effect is explained by vasoconstrictor, antiangiogenic effects and induction of apoptosis of tumor endothelial cells. According to clinical trials, the standard treatment regimen involves the use of propranolol at a dose of 2-3 mg/kg of body weight per day for six months, which helps to reduce tumor size, low the possibility of complications and improve the quality of life of patients. The development of new, standardized pharmaceutical products for children with propranolol will increase the effectiveness of treatment and minimize side effects, making this issue relevant for both clinical practice and the pharmaceutical industry.*

Виробництво лікарських препаратів для дітей на сьогодні стало світовою проблемою. Неможливість проведення клінічних досліджень з етичних міркувань стоїть на перешкоді цьому. Виходом з цієї ситуації стало застосування ліків off-label – за іншими призначеннями, або в незагальноприйнятому дозуванні [1]. З огляду на це перспективним стає виготовлення лікарських форм в умовах аптек [2, 3].

Особливо важливим це питання постає при лікуванні інфантильних гемангіом, що є найпоширенішими судинними пухлинами в дітей раннього віку. Хоча більшість з них піддаються природній інволюції, у частини пацієнтів спостерігається агресивний ріст пухлин, що може призводити до функціональних розладів, ускладнень та косметичних дефектів. Відкриття терапевтичного ефекту пропранололу, неселективного β -адреноблокатора, значно змінило підходи до лікування цієї патології. У 2014 році FDA схвалило пропранолол у формі перорального розчину для лікування інфантильних гемангіом, що зробило його препаратом першої лінії. Проте в Україні, як і в багатьох інших країнах, відсутні стандартизовані лікарські форми пропранололу промислового виробництва, оптимізовані для педіатричної практики [4, 5]. Це змушує медичних працівників виписувати екстемпоральні препарати, які мають обмежену стабільність і вимагають покращених регуляторних підходів [6, 7]. Додатково, механізми дії пропранололу залишаються не до кінця зрозумілими, що ускладнює

розроблення альтернативних терапевтичних стратегій та розширення ринку лікарських засобів [8].

Метою дослідження є аналіз наукової літератури щодо ефективності та безпеки пропранололу при лікуванні дітей з інфантильною гемангіомою, а також оцінювання перспектив розроблення та впровадження нових лікарських форм для педіатрії, що дозволять оптимізувати терапію та знизити ризики, пов'язані з off-label використанням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні використано бібліографічний метод, метод неформалізованого аналізу, а також елементи системно-структурного та формально-логічного підходів, що дозволило здійснити глибоке узагальнення сучасних наукових даних щодо ефективності та безпеки пропранололу в педіатричній практиці.

Упродовж другого півріччя 2024 року було зібрано 5413 звітів, наукових статей, опублікованих за останні десять років. Відібрано 88 публікацій, назва та анотації яких релевантні основній меті пошуку за ключовими словами «infantile hemangioma», «propranolol for treatment of infantile haemangioma», «propranolol hemangioma mechanism», «off-label use of propranolol», «treatment of infantile haemangiomas», «propranolol pharmacokinetics», «propranolol pharmacodynamics», «propranolol side effect», « β -blockers in pediatrics» та «propranolol dosage in children» в електронних базах даних PubMed, SCOPUS, Wiley Online Library, SpringerLink, Embase, DOAJ (Directory of

Open Access Journals). До критеріїв включення віднесено статті та огляди, опубліковані в рецензованих журналах, дослідження щодо ефективності та безпеки пропранололу в дітей, зокрема з інфантильною гемангіомою, які проводилися відповідно до принципів біоетики та норм Гельсінської декларації, офіційні клінічні протоколи та рекомендації, а також публікації, що містять дані про лікарські форми, дозування та побічні ефекти пропранололу в педіатричній практиці. До критеріїв виключення належать роботи, що опубліковані в нерцензованих джерелах або статті з низьким рівнем доказовості, публікації, що базуються виключно на теоретичних гіпотезах без клінічних або експериментальних підтверджень, а також статті, що містять застарілі дані, не підтверджені сучасними дослідженнями. Додатково проаналізовано нормативні документи, включаючи звіти Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), настанови «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування» та «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Судинні аномалії у дітей» щодо схем лікування інфантильних гемангіом у педіатричній практиці: місце пропранололу гідрохлориду в протоколах лікування, зокрема огляд лікарських форм пропранололу, дозування, фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри й можливі побічні дії.

Дослідження мало оглядовий характер і не передбачало використання персональних даних, результатів обстежень пацієнтів чи проведення клінічних втручань, тому етичний висновок біоетичної комісії та письмова інформована згода не отримувалися.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Інфантильна гемангіома є найпоширенішою доброякісною судинною пухлиною м'яких тканин у немовлят, яка зустрічається у 2,0-5,0% новонароджених [9] та майже у 23% недоношених дітей з вагою менше 1000 г [10]. Найпоширенішими місцями ураження є голова та шия, особливо орбітальна або преорбітальна ділянки [11]. Згідно з класифікацією, опублікованою у 2018 році Міжнародним товариством з вивчення судинних аномалій (ISSVA) [12], інфантильні гемангіоми розподіляють на різні форми (вогнищева, мультифокальна, сегментарна та невизначена) та типи (поверхнева, глибока, змішана (поверхнева та глибока), ретикулярна / абортівна / мінімального росту), що, крім розміру та розташування, впливають на підхід до лікування.

Ускладнення більш поширені серед пацієнтів із сегментарною інфантильною гемангіомою, отже, існує більша потреба в терапії [13].

Ця пухлина уражає частіше дітей жіночої статі, ніж чоловічої (приблизно 3:1) [14]. Фактори ризику інфантильних гемангіом також включають недоношеність, низьку вагу при народженні, похилий вік матері, багатоплідну вагітність та прееклампсію [15, 16]. Інші фактори ризику можуть включати внутрішньоутробні діагностичні процедури (біопсія ворсин хоріона та амніоцентез), гіпотиреоз, гіпертензію, анемію, використання препаратів для запліднення або еритропоетину, а також екстракорпоральне запліднення та передлежання плаценти [17, 18].

Це доброякісне ураження з дуже характерною клінічною історією: поява при народженні або протягом перших кількох тижнів життя з наступною фазою активного росту до 5-9 місяців (лише 3% інфантильних гемангіом, переважно глибоких або сегментарних, ростуть після цього віку), стабілізація і, нарешті, повільна, прогресуюча, спонтанна інволюція до 4 років [19]. Після інволюції від 55% до 69% інфантильних гемангіом можуть залишити рубці [20].

Гістологічно інфантильні гемангіоми в проліферативній фазі демонструють відсутність організації кровоносних судин зі щільно упакованими капілярами, що складаються з незрілих ендотеліальних клітин, оточених перицитами, тоді як під час інволюції капіляри замінюються жировою та фіброзною тканиною [21]. Ці дослідження свідчать про те, що фаза проліферації керується ангиогенезом або факторами росту, які призводять до високої швидкості мітозу [22]. Серед таких маркерів, про які повідомляється в літературі, є васкулярний ендотеліальний фактор росту A (VEGF-A), основний фактор росту фібробластів (bFGF), ядерний антиген проліферуючих клітин (PCNA), колагеназа типу IV та інсуліноподібний фактор росту 2 (IGF-2) [23]. З іншого боку, під час фази інволюції спостерігається висока експресія антиангіогенних факторів (наприклад, тканинного інгібітора металопротеїнази TIMP1) і посилення апоптозу ендотеліальних клітин. Однак висока експресія факторів росту як у фазі проліферації, так і в фазі інволюції (наприклад, bFGF) ускладнює чітке визначення причинних факторів розвитку інфантильних гемангіом [24].

Класично більшість випадків інфантильних гемангіом не потребують лікування, оскільки минають природно [25]. Однак приблизно 10-15% немовлят з інфантильною гемангіомою потребують лікування β-блокаторами для запобігання або лікування ускладнень, таких як біль і стійка

виразка, порушення функції органів, можливі спотворення внаслідок масивного росту та навіть небезпечні для життя прояви, такі як серцева недостатність або респіраторний дистрес, пухлини, що становлять функціональний ризик (погіршення зору, кровотеча та/або виразка, обструкція дихальних шляхів, труднощі з годуванням, ризик постійного спотворення та інші (закладеність носа, закупорка слухового проходу, велика гемангіома, здавлення структур шиї та спинного мозку), виразки та серйозні анатомічні деформації, особливо обличчя [26]. Сегментарна інфантильна гемангіома обличчя/шиї та попереково-крижового відділу може бути пов'язана з різними вадами розвитку [27].

Першим методом лікування інфантильних гемангіом стала хірургічна резекція лише деяких локалізованих уражень, що могли призвести до спотворення зовнішнього вигляду. Поверхневе опромінення або променева терапія з імплантацією радію також були поширеними, але проблеми, спричинені променевою терапією, такі як залишкова атрофія шкіри, дерматит та рубцювання, застій у розвитку кісткової тканини, променевий некроз та пострадіаційні неопластичні зміни, стали набагато більшими, ніж ті, що були спричинені початковим ураженням. З 1965 року для лікування інфантильних гемангіом стали застосовувати кортикостероїди, первинна рекомендована доза яких була встановлена на рівні 40 мг через день протягом 4 тижнів, згодом було змінено на 5 мг/кг/день. Хоча терапія кортикостероїдами демонструвала хороші клінічні результати, багато вчених висловлювали стурбованість щодо їхніх системних побічних ефектів, включаючи підвищений апетит, зміни в поведінці (такі як неспокій), недостатність надниркових залоз, затримку розвитку, синдром Кушинга, гіпертензію, імуносупресію та респіраторний дистрес-синдром [28]. Внутрішньовогнищеві ін'єкції кортикостероїдів (наприклад, бетаметазон) досі широко використовуються в лікуванні інфантильних гемангіом малого розміру, обмеженого обсягу та глибоких або потовщених випинань [29].

З моменту відкриття Леоте-Лабрезом у 2008 році надзвичайної регресії інфантильної гемангіоми за допомогою перорального пропранололу гідрохлориду (2RS)-1-[(1-Метилетил)аміно]-3-(нафтален-1-ілокси)-пропан-2-ол гідрохлорид, $C_{16}H_{22}ClNO_2$ Мол. м. 295,8.), препарату, який є неселективним блокатором β -адренергічних рецепторів, лікування зазнало революції [30]. З 2014 року пероральний пропранолол, будучи єдиним у світі схваленим β -блокатором для лікування інфантильних гемангіом, є «золотим

стандартом» системного лікування немовлят, замінивши кортизон як засіб першої лінії лікування тяжких форм гемангіом [31].

Попри доведену ефективність пропранололу, глобальні виклики залишаються [32].

Згідно з чинною настановою СТ-Н МОЗУ 42-3.15:2014 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування», затвердженою Міністерством охорони здоров'я України [33], яка є гармонізованою з ЕМА/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 1 «Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use» («Керівництво з фармацевтичної розробки медичних продуктів для педіатричного застосування») [34], на сьогодні в Україні та світі існує нагальна потреба розроблення лікарських засобів, які найбільш пристосовані для дітей, замість практикувати застосування дітям наявних препаратів у спосіб, відмінний від затвердженого, або застосування придатних для дітей лікарських форм, приготованих екстемпорально з лікарських засобів для дорослих. До засобів, яких на сьогодні недостатньо на ринку України, належить пропранолол для педіатричної практики.

Пропранолол використовується щонайменше 70 років для лікування серцево-судинної системи, включаючи гіпертензію, також головні мігренозні болі, гіпертиреоз, глаукому, тривогу, гіпергідроз і портальну гіпертензію [35]. Також останні дослідження демонструють, що пропранолол проявляє протипухлинну дію при різних новоутвореннях, таких як меланома, рак шлунка і рак печінки [36].

Пероральна композиція пропранололу для лікування гемангіом, схвалена у 2014 році Управлінням з контролю за харчовими продуктами й лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration – FDA), – це «Hemangeol» (Pierre Fabre Pharmaceuticals Inc., Париж, Франція) у формі сиропу, що містить 4,28 мг/мл пропранололу гідрохлориду (еквівалентного 3,75 мг/мл пропранололу) розчину для перорального застосування від безбарвного до злегка жовтого кольору з фруктовим запахом [37]. З 2016 року в Україні пропранолол затверджений Міністерством охорони здоров'я України в клінічному протоколі для проведення системної терапії судинних аномалій у вигляді інфантильних гемангіом у дітей [38].

Показанням до лікування гемангіом за допомогою пропранололу є місцеві ускладнення (крововилив, виразка), косметичний ризик і деформація обличчя [39]. У першому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, яке підтвердило ефективність і безпеку 6-місячного курсу перорального пропранололу при інфантильних гемангіомах, режим 3 мг/кг/день був

більш ефективним, ніж 1 мг/кг/день, і рекомендований для випуску [40]. Численні дослідження, проведені в Сполучених Штатах Америки [41], країнах Європейського Союзу [42], Україні [43], Австралії [44], Японії [45], Кореї [46] та Індії [47], демонструють, що середня тривалість лікування пропранололом при прийманні лікарського засобу перорально в дозуванні 2-3 мг/кг, поділених на 2 прийоми протягом дня, становить щонайменше 6 місяців [48].

На сьогодні Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) наразі схвалює використання перорального розчину пропранололу гідрохлориду (4,28 мг/мл) для інфантильних гемангіом і рекомендує починати з початкової дози 0,6 мг/кг двічі на день перед підвищенням через 2 тижні до підтримувальної дози 1,7 мг/кг двічі на день [49].

Аналіз досліджень [50] продемонстрував, що пацієнти, які почали пероральний прийом пропранололу в дозі 3 мг/кг/день до досягнення 10-тижневого віку, мали показник успішності 86%, що перевищує 60% успіху для всіх пацієнтів, які отримували таку саму схему лікування після 10-тижневого віку. Багатоцентрове дослідження [51] II фази за участю пацієнтів з проліферуючою виразковою інфантильною гемангіомою продемонструвало, що лікування пропранололом приводило до значного скорочення природного перебігу, повне загоєння виразок відбувалося протягом 0,5-10 тижнів після початку лікування в усіх пацієнтів із середнім терміном загоєння – 5,5 тижнів [52, 53].

Окрім пероральних засобів, було розроблено букальні матриці на основі хітозану та суміші хітозану з гідроксипропілметилцелюлозою [54] та мукоадгезивні букальні плівки [55], складовими яких були 24% мас./мас. пропранололу гідрохлориду, 15% мас./мас. муцину, 45% мас./мас. ПВС і 15% карбополу та 1% гліцерину, що проявили гарні мукоадгезивні та механічні властивості, що сприяють проникненню активної речовини і характеризуються хорошим профілем біосумісності інгредієнтів та біодоступності активної речовини.

У випадку перебігу лікування з проявами побічних дій, науковцями [56] розроблено фармацевтичні препарати з пропранололу для місцевого застосування у формі крему (крем гідрофільний 1%, 3% та 5%) та гелю (карбоксимініловий полімер, гідроксипропілметилцелюлоза, геланова камедь 1%), які застосовували двічі на день протягом 5-12 місяців. Через 3 місяці спостерігалось знебарвлення гемангіом у всіх пацієнтів, у деяких – зменшення розміру пухлин. Перевагою

були відсутність побічної дії та можливість виготовлення засобу екстемпорально.

Попри масштабні дослідження та затвердження пропранололу в Україні для проведення системної терапії судинних аномалій у дітей у вигляді інфантильних гемангіом, зареєстровані на фармацевтичному ринку лікарські форми з необхідним дозуванням відсутні. Також глобальне дослідження, проведене Міжнародною фармацевтичною федерацією [57] у 2024 році щодо сучасної глобальної педіатричної практики екстемпорального перорального застосування, продемонструвало, що пропранолол входить у топ-20 активних фармацевтичних інгредієнтів, які використовуються для виготовлення оральних розчинів для дітей у всьому світі. Пропранолол найчастіше використовується в педіатричній практиці країн Європи, Східного Середземномор'я, Південно-Східної Азії та Південної Америки [58]. Незважаючи на неоднорідність педіатричних екстемпоральних препаратів і практик у всьому світі, результати дослідження продемонстрували, що існує загальна потреба у вільнодоступних джерелах фармацевтичних препаратів, які становлять безпечні та прості рецептури з перевіреною стабільністю та терміном придатності [59]. На сьогодні існують лише дані [60], що сиропи пропранололу 1 мг/мл стабільні впродовж 45 днів, а екстемпоральні суспензії пропранололу (2 та 5 мг/мл) без додавання цукру мають термін зберігання впродовж 120 днів при температурі 25°C.

Фармакокінетичні властивості пропранололу гідрохлориду в дорослих добре відомі [61]: максимальна концентрація препарату в плазмі досягається приблизно через 1-2 години після перорального прийому, препарат метаболізується за участю переважно ферментів CYP2D6, CYP1A2 та UGT трьома основними шляхами: ароматичним гідроксилюванням (головним чином 4-гідроксилюванням), N-деалкілюванням з подальшим окисненням бічного ланцюга та прямим глюкуронуванням. Відсотковий внесок цих шляхів у загальний метаболізм становить 42%, 41% і 17% відповідно [62]. Чотири основні кінцеві метаболіти (глюкуронід пропранололу, нафтилоксимолочна кислота, глюкуронова кислота та сульфатні кон'югати 4-гідроксипропранололу) і менше 1% дози в незміненому вигляді виводяться із сечею [63]. Період напіввиведення коливається від 3 до 6 годин [64].

Дані, отримані з відкритих досліджень у лікарнях Франції [65] та Японії [66], демонструють, що кліренс препарату становить 3,06 л/год/кг (з вірогідністю 95%: 1,14-8,61 л/год/кг), максимальна

концентрація препарату після введення 3,4 мг/кг/добу двічі на день спостерігається через 2 години після перорального прийому. Середній період напіввиведення пропранололу становить приблизно 3,5 години. Було показано, що деякі генетичні поліморфізми CYP2D6, головним чином пов'язані з метаболізмом пропранололу, змінюють метаболічну функцію ферменту. Концентрація 4-ОН-пропранололу, основного метаболіту, у плазмі крові становить приблизно 5% від загальної експозиції пропранололу в плазмі крові [67].

Незважаючи на те, що молекулярний механізм дії пропранололу на ендотеліальні клітини не повністю з'ясований, потенційні механізми дії пропранололу при інфантильній гемангіомі включають:

- локальний гемодинамічний ефект (вазоконстрикція внаслідок адренергічної блокади та зменшення кровотоку до осередку гемангіоми) [68];
- антиангіогенний ефект (зменшення проліферації, неоваскуляризації та тубулогенезу ендотеліальних клітин за рахунок зниження активності ключового фактора міграції ендотеліальних клітин – матричної металопротеїнази MMP-9) [69];
- ефект індукції апоптозу в ендотеліальних клітинах через Myosin1b-Arg-II-mTORC1 або невеликі мітохондріальні носії, що зв'язують кальцій, таким чином індукуючи мітохондріальний стрес [70];

- стимуляція β 2-адренорецепторів може призводити до вивільнення факторів росту ендотелію судин (VEGF) та bFGF та індукувати проліферацію ендотеліальних клітин [71].

Пропранолол, блокуючи β 2-адренорецептори, пригнічує експресію VEGF та bFGF та інгібує ангіогенез. Терапевтична ефективність пропранололу була визначена як повна або практично повна інволюція (розсмоктування) гемангіоми [72].

Доведено ефективність пропранололу в лікуванні інфантильних гемангіом і загалом його безпечність, але пероральний прийом несе ризик системних побічних ефектів, таких як легеневі симптоми (бронхоспазм, бронхоконстрикція, бронхіоліт, хрипи, легенева обструкція, епізод апное), порушення сну (включаючи кошмари), сонливість, холодні або крапчасті кінцівки, діарея та гастроєзофагеальний рефлюкс або розлад шлунково-кишкового тракту. Частіше побічні ефекти спостерігаються при прийомі пропранололу в завищених дозах [73, 74].

На індекс фізичного росту, включаючи середній зріст, вагу та окружність голови, лікування пропранололом не впливає [75].

Холтерівське моніторування пацієнтів віком від 1,8 до 36,2 місяця продемонструвало відсутність аритмій при лікуванні пропранололом у

здорових пацієнтів з інфантильною гемангіомою [76]. Безсимптомне зниження систолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, зареєстрованих за допомогою холтерівської електрокардіограми, спостерігалось під час першого подвоєння дози, а потім залишалося стабільним. Незважаючи на легкі порушення сну, які спостерігалися в 31% немовлят у стаціонарному середовищі, холтерівське моніторування показало збереження циркадного ритму [77].

Скринінги електрокардіограм перед початком лікування пропранололом не виявили протипоказань, і всі пацієнти отримували лікування без повідомлень про значущі побічні ефекти. Проте запропоновано проводити електрокардіограму перед лікуванням для пацієнтів з брадикардією, із ознаками, що стосуються синдрому PHACE (аномалії задньої черепної ямки, гемангіоми, аномалій очей, розщеплення грудини та/або надпупкового шва), або які мають історію аритмії, випадки ранньої серцевої смерті чи вроджених вад серця в сімейному анамнезі [78]. Рутинний скринінг за допомогою електрокардіограм перед початком лікування пропранололом є дорогим, і немає адекватних доказів для його використання, оскільки ймовірність виявлення протипоказань низька [79].

Попри існуюче занепокоєння, що призначення пропранололу новонародженим і немовлятам може спричинити несприятливий вплив на процеси навчання та пам'яті в довгостроковій перспективі через те, що пропранолол проходить через гематоенцефалічний бар'єр, результати дослідження [80], у якому брали участь діти у віці від 5 до 7,5 років, не підтверджують будь-яких значних порушень розвитку інтелекту та пам'яті дітей, які отримували пропранолол для лікування інфантильних гемангіом. Доведено, що препарат не впливає на нейрокогнітивний розвиток у дітей. Якщо, проте, будь-яке порушення розвитку центральної нервової системи відбувається під впливом бета-блокаторів у дитинстві, нейрокогнітивні наслідки цього порушення можуть бути вирішені шляхом пластики мозку [81]. Численні дослідження демонструють, що бета-адреноблокатори безпечні з точки зору довгострокового нейрокогнітивного функціонування [82]. Результати дослідження [83] дітей віком 10-17 років, які отримували пропранолол у дитинстві, показали відсутність статистично значущого ризику порушення росту, розладів сну, труднощів з навчанням або цукрового діабету, тобто терапія немовлят пропранололом не пов'язана з довгостроковими побічними ефектами [84].

Отже, кількість наукових праць з високим рівнем доказовості, присвячених застосуванню пропранололу гідрохлориду в схемі лікування інфантильної гемангіоми в новонароджених, постійно зростає, що свідчить про стійкий науковий і клінічний інтерес до цього препарату. Попри існуючі методи лікування інфантильних гемангіом, огляд даних перших досліджень за участю 2629 пацієнтів продемонстрував значно вищу ефективність пропранололу порівняно з пероральними [85] та ін'єкційними кортикостероїдами [29] (рівень відповіді 97% проти 69% та 80,7% відповідно; $p < 0,001$), що зумовило зміну терапевтичних стандартів.

Сучасні досягнення в галузі медицини та косметології передбачають активне використання імпульсного барвникового лазера для лікування шкірних судинних уражень, зокрема інфантильних гемангіом. Ґрунтуючись на концепції селективного фототермолізу, цей метод забезпечує вибірковий тромбоз патологічних судин без ушкодження навколишніх тканин дерми. Залежно від довжини хвилі лазер має різну глибину проникнення: при 585 нм – до 1,2 мм, що є оптимальним для поверхневих уражень, тоді як при 1064 нм – до 10 мм, що потенційно дозволяє впливати на глибші структури, хоча ефективність при сегментарних і глибоких формах залишається обмеженою. Водночас результати досліджень [86] підтверджують, що поєднання лазерної терапії із системним застосуванням пропранололу має синергійний ефект: скорочується тривалість лікування, знижується ймовірність рецидиву, а також покращується загальний клінічний результат. Це свідчить про перспективність комбінованих терапевтичних підходів.

Проте в Україні наразі відсутній чіткий механізм гармонізованого впровадження педіатричних лікарських форм відповідно до європейських директив (ЕМА/CHMP/QWP/805880/2012). Регуляторна невизначеність щодо вимог до екстемпоральних та промислових лікарських засобів для дітей стримує інтерес виробників до розроблення. Показовим у цьому контексті є досвід Франції, де компанія Pierre Fabre розробила та зареєструвала «Гемангіол» – першу стандартизовану форму пропранололу гідрохлориду, схвалену Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для лікування інфантильних гемангіом у дітей з дозволом на реалізацію лікарського засобу в усіх державах-членах Європейського Союзу з квітня 2014 року [87]. Цей лікарський засіб пройшов повний цикл клінічного оцінювання, включаючи педіатричний інвестигативний план, що стало прикладом

ефективної моделі інтеграції наукових досліджень, виробництва та регуляторної підтримки.

Подібні підходи застосовувалися також у Великій Британії та США, де педіатричні форми β -блокаторів були зареєстровані в рамках прискорених процедур для ліків «без альтернативи» [88].

Імплементация подібних моделей в українських умовах сприятиме адаптації фармакотерапії інфантильних гемангіом у немовлят і стане важливим кроком до забезпечення доступності раціонального фармацевтичного супроводу ефективного та безпечного лікування із застосуванням пропранололу гідрохлориду.

З огляду на високу клінічну ефективність пропранололу в лікуванні інфантильних гемангіом, доцільним є розширення спектра наукових досліджень у декількох ключових напрямках. Передусім актуальним залишається вивчення довготривалих наслідків системного застосування пропранололу в немовлят, зокрема щодо можливих впливів на серцево-судинну, ендокринну та нервову системи. Важливо також дослідити фармакокінетичну взаємодію пропранололу з іншими препаратами, що застосовуються в педіатричній практиці, задля зниження ризику небажаних ефектів при комбінованій терапії.

Окремої уваги заслуговує оцінювання ефективності пропранололу при інших формах судинних мальформацій – венозних, лімфатичних або змішаних, що може розширити показання до його застосування. Нарешті, перспективним є проведення національних клінічних досліджень для підтвердження безпеки та ефективності лікарських форм пропранололу гідрохлориду в умовах реальної педіатричної практики.

ВИСНОВКИ

1. Виходячи з даних метаболізму пропранололу та результатів досліджень лікарських форм пропранололу в педіатричній практиці для лікування інфантильних гемангіом – лікарський засіб пропранололу у формі розчину для перорального застосування продемонстрував високу ефективність і безпеку при лікуванні новонароджених з тяжкою формою інфантильної гемангіоми, що свідчить про те, що йому слід віддати перевагу як варіанту лікування для цієї вразливої групи населення.

2. Згідно з консенсусними заявами Австралійської мережі судинних аномалій та Австралійської педіатричної дерматологічної групи, Американської педіатричної асоціації, Британського товариства дитячої дерматології та Європейської експертної групи рекомендовано застосовувати пероральний пропранолол як засіб першої лінії лікування інфантильних гемангіом.

Дослідження II та III фаз продемонстрували, що пропранолол у дозуванні 1-3 мг/кг на добу безпечний і добре переноситься немовлятами з цією патологією. Бажані відповіді на лікування досягалися вже через два місяці після початку прийому пропранололу. Побічні ефекти були обмеженими та легкими, включаючи зниження артеріального тиску, сонливість та нудоту, що коригувалось зміною дози препарату або часу прийому.

3. Розроблення лікарського засобу пропранололу гідрохлориду для перорального застосування в дозуванні 4,28 мг/мл, еквівалентному оригінальному лікарському засобу, залишається актуальним завданням для забезпечення педіатричних хворих України.

Внески авторів:

Суржиков І.О. – дослідження, ресурси;
Бевз О.В. – курація даних, написання – початковий проєкт;

Гончарук В.А. – концептуалізація, візуалізація;
Криванич О.В. – адміністрування проєкту, ресурси, знаходження фінансової підтримки;

Бевз Н.Ю. – перевірка, написання – рецензування та редагування;

Георгіянц В.А. – ведення, методологія, написання – рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Meng M, Zhou Q, Lei W, et al. Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines. *Front Pharmacol.* 2022;9(13):892574. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892574>
- Petkova V, Georgieva D, Dimitrov M, Nikolova I. Off-Label Prescribing in Pediatric Population—Literature Review for 2012-2022. *Pharmaceutics.* 2023;15(12):2652. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122652>
- Yuan X, Gao J, Yang L, Tan Y, Bajinka O. Off-label and unapproved pediatric drug utilization: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2024;28:412. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12701>
- Kaley VR, Aregullin EO, Samuel BP, Vettukattil JJ. Trends in the off-label use of β -blockers in pediatric patients. *Pediatr Int.* 2019;61:1071-80. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14015>
- Walton M, Wagner JB. Pediatric Beta Blocker Therapy: A Comprehensive Review of Development and Genetic Variation to Guide Precision-Based Therapy in Children, Adolescents, and Young Adults. *Genes.* 2024;15(3):379. doi: <https://doi.org/10.3390/genes15030379>
- Attebäck M, Hedin B, Mattsson S. Formulation Optimization of Extemporaneous Oral Liquids Containing Naloxone and Propranolol for Pediatric Use. *Scientia Pharmaceutica.* 2022;90:15. doi: <https://doi.org/10.3390/scipharm90010015>
- Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. European Medicines Agency [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
- Seebauer CT, Graus MS, Huang L, et al. Non-beta blocker enantiomers of propranolol and atenolol inhibit vasculogenesis in infantile hemangioma. *J Clin Invest.* 2022;132(3):e151109. doi: <https://doi.org/10.1172/jci151109>
- Holm A, Mulliken JB, Bischoff J. Infantile hemangioma: the common and enigmatic vascular tumor. *J Clin Invest.* 2024;134(8):e172836. doi: <https://doi.org/10.1172/jci172836>
- Dankhara N, Kalikkot Thekkeveedu R, Patel J, Desai J. Association of Infantile Hemangiomas and Retinopathy of Prematurity: Analysis of the Multicenter KID. *Biomed Hub.* 2022;7(1):24-30. doi: <https://doi.org/10.1159/000521413>
- Tan JMC, Lim HW, Koh MJ. Oral propranolol for the treatment of infantile haemangiomas in Singapore. *Singapore Med J.* 2021;62(3):139-42. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2020008>
- Classification ISSVA [Internet]. [cited 2024 Dec 26]. Available from: <https://www.issva.org/classification>
- Kowalska M, Dębek W, Matuszczak E. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(20):4631. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10204631>
- Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(6):1379-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>
- Hamada H, Iwama N, Tomita H, et al. The Japan Environment And Children's Study Group. Association between Maternal Birth Weight and Prevalence of Congenital Malformations in Offspring: The Japanese Environment and Children's Study. *Nutrients.* 2024;16(4):531. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16040531>
- Sandru F, Petca A, Radu A-M, et al. Infantile Hemangioma: Risk Factors and Management in a Preterm Patient – A Case Report. *Reports.* 2024;7(1):3. doi: <https://doi.org/10.3390/reports7010003>
- Foust AM, Krishnasarma R, Robson C, et al. Congenital and Infantile Masses of the Head and Neck. *Radiographics.* 2024;44(12):e240059. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.240059>

18. Sandru F, Turenschi A, Constantin AT, Dinulescu A, Radu AM, Rosca I. Infantile Hemangioma: A Cross-Sectional Observational Study. *Life* (Basel). 2023;13(9):1868. doi: <https://doi.org/10.3390/life13091868>
19. Börjesson C, Malloizel-Delaunay J, Onnis G, Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I. Value of Doppler ultrasound scans in deciding whether to treat infantile haemangioma with oral propranolol. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2021;148(4):233-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.03.004>
20. Daruwalla SB, Khunger N, Kumar A, Dhurat RS. Should all Infantile Hemangiomas be Treated? – Time to Learn, Unlearn, and Relearn. *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. 2022;23(1):28-32. doi: https://doi.org/10.4103/ijpd.ijpd_168_20
21. Gomez-Acevedo H, Dai Y, Strub G, et al. Identification of putative biomarkers for Infantile Hemangiomas and Propranolol treatment via data integration. *Sci Rep*. 2020;10:3261. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60025-2>
22. Meyer A, Mortensen L, Miller KA, et al. Use of modified human hemangioma tissue cultures and human umbilical vein endothelial cell cultures to gain mechanistic insights into imiquimod treatment for infantile hemangioma. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2025 Jan;61(1):36-45. doi: <https://doi.org/10.1007/s11626-024-00978-0>
23. Gözdaşoğlu S. Infantile Hemangioma. In: Puvrevjav E, Storgion S, Dean Minniear T, editors. *Common Childhood Diseases – Diagnosis, Prevention and Management* [Internet]. IntechOpen; 2024 [cited 2024 Dec 26]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/1175355> doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.1005634>
24. Sun Y, Qiu F, Hu C, Guo Y, Lei S. Hemangioma Endothelial Cells and Hemangioma Stem Cells in Infantile Hemangioma. *Ann Plast Surg*. 2022;88(2):244-9. doi: <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002835>
25. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(11):559-72. doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2020.02061>
26. Rešić A, Barčot Z, Habek D, Pogorelić Z, Bašković M. The Evaluation, Diagnosis, and Management of Infantile Hemangiomas – A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2025;14(2):425. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14020425>
27. Bellinato F, Marocchi M, Pecoraro L, et al. Diagnosis and Treatment of Infantile Hemangioma from the Primary Care Paediatricians to the Specialist: A Narrative Review. *Children* (Basel). 2024;11(11):1397. doi: <https://doi.org/10.3390/children11111397>
28. Chang R, Qiu Y, Lin X. Intralesional corticosteroid injections for infantile hemangioma. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2023;5(2):80-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjprs.2023.03.006>
29. Yuan SM, Zhang M, Guo Y, et al. Intralesional injection of diprospan is effective for infantile hemangioma. *J Craniofac Surg*. 2015;26(2):422-4. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001274>
30. Gałązka P, Bereźnicka W, Leis K, et al. Treatment of haemangiomas using propranolol in paediatric patients: a retrospective cohort study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(4):603-7. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2020.98282>
31. Wu Y, Zhao P, Song W, Lu W, Dai T, Wang L. Our experience with propranolol for infantile hemangioma. *Skin Res Technol*. 2023;29:1-4. doi: <https://doi.org/10.1111/srt.13310>
32. Serreau R, Amirouche A, Benyamina A, Bertheina-Raboin S. Propranolol Hydrochloride Psychiatric Effectiveness and Oxidative Stress: An Update. *Oxygen*. 2024;4(2):139-49. doi: <https://doi.org/10.3390/oxygen4020009>
33. Bogatyryova R, Baula O, Nagorna O, et al. [Guideline ST-N of the Ministry of Health of Ukraine 42-3.15:2014. Medicinal products. Pharmaceutical development of medicinal products for pediatric use]. Kyiv: State Committee for Consumer Protection of Ukraine; 2003. 51 p. Ukrainian.
34. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Paediatric Committee (PDCO), Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use; EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2, 2013 [Internet]. EMA: Amsterdam, The Netherlands; 2013 [cited 2024 Oct 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf
35. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2022 Jun;79(6):1153-66. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020>
36. Peixoto R, Pereira MdL, Oliveira M. Beta-Blockers and Cancer: Where Are We? *Pharmaceuticals*. 2020;13(6):105. doi: <https://doi.org/10.3390/ph13060105>
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report: Hemangioli. International non-proprietary name: propranolol. Procedure No: EMEA/H/C/002621/0000 [Internet]. London: European Medicines Agency; 2014 [cited 2024 Sept 4]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemangioli-epar-public-assessment-report_en.pdf
38. [Vascular abnormalities in children. Order of the Ministry of Health of Ukraine 2016 Aug 8 No. 813. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care]. [Internet]. 2016 [cited 2024 Sept 4]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_813_ykpm_d_sa.pdf
39. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(7):586-99. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.586>
40. Mauguen C, Maruani A, Barbarot S, et al. Factors associated with early relapse of infantile haemangioma in children treated for at least six months with oral pro-

- pranolol: A case-control study using the 2014-2021. French Ouest DataHub. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2023;150(3):189-94.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2023.03.007>
41. Colmant C, Powell J. Medical Management of Infantile Hemangiomas: An Update. *Pediatr Drugs*. 2022;24:29-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00477-9>
42. Colmenero-Sendra M, Del Boz-González J, Grau-Pérez M, et al. Interobserver and Intraobserver Agreement on the Treatment of Infantile Hemangiomas. *JAMA Dermatol*. 2025;161(2):203-7.
doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.5125>
43. Vivcharuk V, Davydenko V. Influence of age and morphological features on the clinical manifestations and treatment efficacy of hemangiomas in children. *Inter Collegas*. 2021;8(1):22-9.
doi: <https://doi.org/10.35339/ic.8.1.22-29>
44. Frost S, Saddi V, Teng A, et al. Propranolol's effects on the sleep of infants with hemangiomas: A prospective pilot study. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(2):371-7.
doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14484>
45. Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *Pediatrics international*. 2020;62(3):260-307.
doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14077>
46. Park M, Jung HL, Shim YJ, et al. Serum cytokine profiles in infants with infantile hemangiomas on oral propranolol treatment: VEGF and bFGF, potential biomarkers predicting clinical outcomes. *Pediatr Res*. 2020;88(5):749-55.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0862-1>
47. Gupta R. Propranolol for Vascular Anomalies: Efficacy and Complications in Pediatric Patients. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2023;28(3):194-205.
doi: https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_117_22
48. Kwak JH, Yang A, Jung HL, et al. Cardiac Evaluation before and after Oral Propranolol Treatment for Infantile Hemangiomas. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(11):3332.
doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13113332>
49. HEMANGEOL (propranolol hydrochloride) Label. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205410s005lbl.pdf
50. Léauté-Labrèze C, Frieden I, Delarue A. Early initiation of treatment with oral propranolol for infantile hemangioma improves success rate. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(2):261-4. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15198>
51. Yi J, Kaiying Y, Jiangyuan Z, et al. Propranolol for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas: A prospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;86(5):1149-51
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.055>
52. Duell K, McNab S. Propranolol and topical timolol for infantile haemangiomas of the skin. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(3):480-2.
doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.14730>
53. Țarcă E. Treatment of Children Hemangiomas. *Chirurgia (Bucur)*. 2020;115(5):643-9.
doi: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.115.5.643>
54. Abruzzo A, Crispini A, Prata C, et al. Freeze-Dried Matrices for Buccal Administration of Propranolol in Children: Physico-Chemical and Functional Characterization. *J Pharm Sci*. 2021;110(4):1676-86.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.033>
55. Mohamad SA, Salem H, Yassin HA, Mansour HF. Bucco-Adhesive Film as a Pediatric Proper Dosage Form for Systemic Delivery of Propranolol Hydrochloride: In-vitro and in-vivo Evaluation. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:4277-89.
doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s267317>
56. Kashiwagura Y, Hakamata A, Shirai M, et al. Topical Formulations of Propranolol for Infantile Hemangiomas: Characteristics of Formulations and Three Cases of Infants Administered Topical Propranolol Cream. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2022;70(4):277-82.
doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00997>
57. Fadda HM, Weiler H, Carvalho M, et al. Pediatric oral extemporaneous preparations and practices: International Pharmaceutical Federation (FIP) global study. *Eur J Pharm Biopharm*. 2024;204:114483.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114483>
58. Walton M, Wagner JB. Pediatric Beta Blocker Therapy: A Comprehensive Review of Development and Genetic Variation to Guide Precision-Based Therapy in Children, Adolescents, and Young Adults. *Genes*. 2024;15(3):379.
doi: <https://doi.org/10.3390/genes15030379>
59. Belayneh A, Tessema Z. A Systematic Review of the Stability of Extemporaneous Pediatric Oral Formulations. *Scientific World Journal*. 2021;2021:8523091.
doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8523091>
60. Ensom MH, Kendrick J, Rudolph S, Decarie D. Stability of propranolol in extemporaneously compounded suspensions. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(2):118-24.
doi: <https://doi.org/10.4212/cjhp.v66i2.1234>
61. Kalam MN, Rasool MF, Rehman AU, Ahmed N. Clinical Pharmacokinetics of Propranolol Hydrochloride: A Review. *Curr Drug Metab*. 2020;21(2):89-105.
doi: <https://doi.org/10.2174/1389200221666200414094644>
62. Karunarathna I, Lakmali W, Hapuarachchi T, Disanayake DD. The clinical use of propranolol: Mechanism, adverse effects, and interprofessional care. *Uva Clinical Anaesthesia and Intensive Care*; 2024. 7 p.
63. Pr HEMANGIOL Propranolol oral solution 3.75 mg/mL propranolol (as propranolol hydrochloride). Product monograph including patient medication information. Canada: Pierre-Fabre Dermo-Cosmétique; 2018. 40 p.
64. Mortlock R, Smith V, Nesci I, et al. A Comparative Evaluation of Propranolol Pharmacokinetics in Obese versus Ideal Weight Individuals: A Blueprint towards a Personalised Medicine. *Chem Biol Interact*. 2023;371:110351.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110351>
65. Del Frari L, Léauté-Labrèze C, Guibaud L, et al. Propranolol pharmacokinetics in infants treated for Infantile Hemangiomas requiring systemic therapy: Modeling and dosing regimen recommendations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 Apr 30;6(3):e00399.
doi: <https://doi.org/10.1002/prp2.399>
66. Takechi T, Kumokawa T, Kato R, Higuchi T, Kaneko T, Ieiri I. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Propranolol in Pediatric Patients With

- Infantile Hemangioma. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(10):1361-70. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1149>
67. Li L, Yu L, He H, et al. Plasma Drug Concentration of Propranolol and Genetic Study in Chinese Han Patients With Infantile Haemangioma. *Front Pediatr*. 2022;10:849496. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.849496>
68. Țarcă E. Treatment of Children Hemangiomas. *Chirurgia (Bucur)*. 2020;115(5):643-9. doi: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.115.5.643>
69. Cuesta AM, Gallardo-Vara E, Casado-Vela J, et al. The Role of Propranolol as a Repurposed Drug in Rare Vascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(8):4217. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23084217>
70. Zhou C, Chen X, Zeng W, et al. Propranolol induced G0/G1/S phase arrest and apoptosis in melanoma cells via AKT/MAPK pathway. *Oncotarget*. 2016;7:68314-27. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11599>
71. Product Monograph. HEMANGIOL (propranolol hydrochloride) [Internet]. [cited 2024 Dec 06]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061838.PDF
72. Şen HS, Yalçın B, Canpınar H, Ocak S, Akyüz C. Serum levels of VEGF and bFGF in infantile hemangiomas treated with propranolol. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2020;62(6):979-85. doi: <https://doi.org/10.24953/turkjpmed.2020.06.009>
73. Huang CY, Perman MJ, Yan AC. Regimen for accelerated propranolol initial dosing (RAPID). *Pediatr Dermatol*. 2024;41(4):621-7. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15623>
74. Wu Z, Zou Y, Yuan H, Fu R, Jin P. Efficacy and safety of propranolol tablets vs. oral solution in neonates with severe infantile hemangiomas: a retrospective study in China. *Sci Rep*. 2025;15(1):459. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84653-0>
75. Fu R, Zou Y, Wu Z, et al. Safety of oral propranolol for neonates with problematic infantile hemangioma: a retrospective study in an Asian population. *Sci Rep*. 2023;13(1):5956. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33105-2>
76. Jacks SK, Kertesz NJ, Witman PM, Fernandez Faith E. Experience with Holter monitoring during propranolol therapy for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):255-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.015>
77. Petrovic J, Trifunovic B, Vukomanovic G, Topalovic M, Trajkovic G, Parezanović V. Oral propranolol for infantile hemangiomas: a prospective study on the role of 48-hour Holter monitoring in additional safety assessment. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(6):554-8. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1277177>
78. William M, Bhusal A, Umar SM, Jamal A, Anjum AS, Habib M. PHACE syndrome: a case report and a comprehensive review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024;86(4):2286-91. doi: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001759>
79. Phillips JD, Merrill T, Gardner JR, Collins TR 2nd, Sanchez J, Johnson AB, et al. Clinical Significance of Screening Electrocardiograms for the Administration of Propranolol for Problematic Infantile Hemangiomas. *Int J Pediatr*. 2021;2021:6657796. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6657796>
80. González-Llorente N, Del Olmo-Benito I, Muñoz-Ollero N, Descalzo MA, García-Doval I, Torrelo A. Study of Cognitive Function in Children Treated with Propranolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(5):554-8. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13229>
81. Roth B, Becker N, Romeyke S, Schäfer S, Dominick F, Spinath FM. Intelligence and school grades: a meta-analysis. *Intelligence*. 2015;53:118-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intell.2015.09.002>
82. Hermans MM, Rietman AB, Schappin R, et al. Long-term neurocognitive functioning of children treated with propranolol or atenolol for infantile hemangioma. *Eur J Pediatr*. 2022;182(2):757-67. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04674-7>
83. Hasan I, Zinn Z. Safety of Prior Propranolol Therapy for Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2024;41:1057-62. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15753>
84. Gatts JE, Rush MC, Check JF, Samelak DM, McLean TW. Safety of propranolol for infantile hemangioma in infants less than five weeks corrected age. *Pediatr Dermatol*. 2022;39:389-93. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14966>
85. Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(3):601-13. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31827c6fab>
86. Khamaysi Z, Jiryis B, Zoabi R, Avitan-Hersh E. Laser treatment of infantile hemangioma. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(Suppl 2):1-7. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.16344>
87. Hemangioli. European Medicines Agency [Internet]. [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangioli>
88. Root C. FDA Approves Pierre Fabre's Hemangeol For Infantile Hemangioma. *Clinical Leader* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 20]. Available from: <https://www.clinicalleader.com/doc/fda-approves-pierre-fabre-s-hemangeol-for-infantile-hemangioma-0001>

Стаття надійшла до редакції 29.01.2025;
затверджена до публікації 16.07.2025

